Dott. G. FICHERA

Evoluzione della teoria del disquilibrio oncogeno e della chemoterapia istogena per la genesi e la cura dei tumori maligni

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
—
1913

Dott. G. FICHERA

Evoluzione della teoria del disquilibrio oncogeno e della chemoterapia istogena per la genesi e la cura dei tumori maligni

---

ROMA
TIPOGRAFIA DEL SENATO
—
1913

Estratto da *Tumori*, Anno III, fasc. I

Dott. G. FICHERA

Evoluzione della teoria del disquilibrio oncogeno e della chemoterapia istogena

per la genesi e la cura dei tumori maligni.

I.

Le osservazioni e le sintesi da me fatte alla fine della seconda e terza seduta del Congresso internazionale pel cancro in Bruxelles, 1-5 agosto 1913, mi condussero a dimostrare che le comunicazioni esposte confermavano pienamente l' indirizzo italiano di cui rappresentavano una parte. Ciò mi ha procurato numerose richieste di citazioni bibliografiche ed io, accettando l' invito, riassumo qui le principali fonti, mentre rimando ai lavori originali ed agli atti della Conferenza chiunque senta il desiderio della cognizione diretta, minuta delle idee e dei reperti che ci appartengono.

Il nuovo periodo di studi oncologici in Italia rimonta al 1907-908, esso fu iniziato da me e si può distinguere in due fasi caratterizzate dai lavori comparsi in trienni successivi.

Dal 1907 al 1910 fui solo a sviluppare una serie di indagini sperimentali ed a pubblicarne prima i risultati graduali, fin poi alla esposizione complessiva fattane nel 1910 col volume *Tumori*. In seguito, quale capo dei laboratori dell' Istituto chirurgico nella R. Università di Roma (prof. F. Durante) ho avuto agio di effettuare un programma, che costituisce la elaborazione di quanto avevo accennato nel libro anzidetto, mediante ricerche apparse sul periodico *Tumori* da me fondato. Tale svolgimento si deve sopra tutto all' opera di alcuni assistenti od allievi di quell' Istituto: Gussio, Brancati, Magnini, Ricci,

Caravani i quali già han licenziato numerosi lavori ed ora attendono ad altre ricerche allestite od in corso, da redigere o completare nel nuovo triennio.

Nel frattempo hanno dato altri contributi, ancora da Roma, Almagià e Cimoroni, ed inoltre, Centanni e Bröking da Siena, Izar e Basile da Catania.

1907-910.

Nell' intraprendere le mie ricerche sull' etiologia e genesi dei blastomi, fin da principio, istituii un raffronto sulla biologia generale degli elementi dotati di attive proprietà di sviluppo muovendo dall' investigazione metodica, parallela degli innesti embrionali e degli innesti neoplastici.

A me parve che, sin allora, 1907, le indagini fossero state condotte dissociatamente, e di conseguenza molte nozioni da esse derivanti rimenessero prive di legami. Mentre, credetti potesse tornar utile esaminare le condizioni di attecchimento, di sviluppo, di involuzione dei tessuti prescelti avendo a guida criteri comuni di prova e di giudizio. Quindi, disposi tale studio comparativo improntando gli esperimenti all' indirizzo ed ai metodi odierni, specie della dottrina immunitaria, ed, in particolar modo, alle leggi di correlazione chimica e morfogenetica.

A questi principî informatori aggiunsi l' applicazione costante della valutazione microscopica, sino a quell' epoca spesso tralasciata, per dar posto al semplice rilievo del decorso.

Le mia attenzione nelle esperienze, in quel primo periodo compiute prevalentemente sui ratti e poi sull' uomo, si fermò ad investigare sotto il duplice aspetto biologico e morfologico: il decorso degli innesti, l' attecchimento, lo sviluppo seguìto da involuzione spontanea di essi o da morte dell'animale; l' influenza di temperature estreme 44°-0°; il diverso comportamento e la differente struttura degli innesti omogenei e di quelli eterogenei; l' importanza della sede d' innesto per la sorte dei vari costituenti delle poltiglie miste, embrionali e neoplastiche;

le modificazioni indotte nella ricettività dell' ospite dai procedimenti di immunizzazione con innesti preventivi; gli effetti degli autolizzati fetali o neoplastici omogenei sugli innesti in via di accrescimento e sui tumori dell' uomo; le graduali modificazioni anatomo-istologiche, corrispondenti alle variazioni obiettive, rilevate nel corso della cura nel ratto e nell'uomo; le proprietà del siero di sangue degli animali sottoposti a vari trattamenti.

Da tutti questi ordini di ricerche, e da altri ancora, emersero molteplici elementi; i quali, sempre meglio integrandosi, mi spinsero ad una più stretta comparazione e condussero alla prova che molti fenomeni sono comuni così alla biologia dei tessuti embrionali o fetali come a quella dei tessuti neoplastici, che molte reazioni generali o locali dell' organismo ospite si avverano in entrambi i casi, che complessi fattori esplicano il loro potere nelle due contingenze, che immunità e terapia con tessuti, normali o neoplastici, sono paragonabili: ripetendosi nei due casi - in vivo o in vitro - la liberazione di sostanze oncolitiche e stimolatrici di organi ad attività antiblastica.

Il criterio informatore dello studio è stato presto avvalorato dalle identità di comportamento biologico delle due categorie di elementi in proliferazione, fetali o neoplastici, e dalle modificazioni dell' organismo ospite, nell' uno o nell' altro caso, rilevate con metodi svariati da: Woglom, Da Fano, Kraus, Ishiwara, Rosenthal; Falk, Saxl e Salomon, Falk e Hesky, Novak e Porges; Kraus, v. Graff, Ianuarius, v. Zubrzyki, Winternitz, Rosenfeld, Fulchiero; Abderhalden, Paltauf.

Allo stesso modo hanno ricevuto conferma i risultati parziali e quelli generali degli esperimenti.

Per brevità cito, soltanto, riguardo i primi le convalide per i reperti sull' innesto misto date da Asknazy, Peyton Rous, Volpino; quelle sull' importanza dello stato gravidico fornite da Alessandri, Askanazy, Peyton Rous, Gussio; ed infine le altre sugli effetti involutivi di dosi opportune di autolizzati istogeni, embrionali o neoplastici, arrecate da Jensen, Blumentahl F., Daels e Deleuze, Cimoroni, Lewin C., Caravani, Erhardt, Bertrand.

Sulla base di tutte le ricerche intorno alla genesi e terapia dei

tumori maligni, formulai la teoria del disquilibrio oncogeno e della chemoterapia istogena.

Di essa esporrò in seguito le conferme, dopo aver accennato le nuove ricerche compiute per renderne più chiara ed estesa la dimostrazione.

1910-913.

Nel secondo periodo, le vie di indagine prevalentemente seguìte sono state: l'innesto in varia sede; l'esame dei visceri in animali portatori, stimolati od immuni, e nell'uomo affetto da neoplasma; l'asportazione di organi in ratti con innesto sottocute; gli effetti di poltiglia od estratti di organi diversi; lo studio delle proprietà del siero di sangue in ratti innestati o normali; l'importanza della natura, preparazione e dose dei materiali istogeni iniettati a scopo terapeutico.

Il comportamento di innesti in varia sede formò obietto della tesi di laurea di Brancati, su ricerche iniziate nel 1910 e consegnate nel giugno 1911. Il lavoro costituisce la prima disamina dell'argomento istituita su molti organi e corredata sempre di osservazioni microscopiche, omesse nelle ristrette e incomplete indagini di Kraus, Ranzi ed Ehrlirh H. e di Graf.

L'innesto fu portato in organi svariati: milza, fegato, reni, capsule surrenali, pancreas, testicoli, cervello. In tal modo, negli animali recettivi, riuscì possibile accertare una scala di resistenza con minimo per i testicoli e massimo per la milza: ossia con un andamento parallelo alla intensità immunizzante diversa notata per i singoli organi, alla loro capacità terapeutica, alla percentuale in sostanze oncolitiche da essi racchiuse; come è risultato grado a grado da altre indagini di Borrel e Bridrè, Daels, Deleuze, De Somer, Frankl, Higuchi, Woglom, Freund, Biach e Weltmann.

Inoltre venne constatato che le metastasi, dopo innesto in visceri, sono meno rare che dietro innesto sottocute, ed infine emersero chiaramente modificazioni di volume e di struttura funzionale della milza. Queste varie proposizioni, in breve tempo, sono state avvalorate dai ri-

sultati delle ricerche contemporanee o successive di Woglom, Levin e Sittenfield, Gussio, Cimoroni, Lewin C., Citron e di altri, che avrò motivo di citare appresso.

Sempre allo scopo di stabilire le reazioni indotte nei visceri apparsi importanti, Brancati, Gussio, Caravani hanno studiato il contegno di quasi tutti gli organi, in particolare della milza, del fegato, del midollo osseo e della massa sanguigna nei ratti portatori di sarcoma o stimolati con costituenti istogeni (filtrati, estratti, autolizzati) nonchè nei ratti con regressione spontanea del tumore, nei congenitamente immuni, nei refrattari ed in quelli normali di varia età.

Questo gruppo di ricerche, su quistioni intorno alle quali non vi erano in letteratura che gli accenni incerti o fugaci di Medigreceanu e di Goldmann, ha condotto a stabilire che midollo osseo, milza e fegato nei ratti innestati, stimolati od immuni esagerano o riacquistano attive proprietà rivelate da caratteri morfologici, ematopoietici, presentando la struttura funzionale delle prime età; ossia di un' epoca in cui quei poteri sono assai vivaci e la disposizione oncogena è minima. Tali reperti morfo e biologici, si son trovati in perfetta armonia con le constatazioni di Gussio, fatte avanti ed apparse presso che assieme a quelle di Chisolm, sulla ipertrofia ed iperplasia della massa sanguigna negli animali con tumore da innesto.

I risultati sopradetti, specie quelli apparsi per i primi da circa due anni, hanno ricevuto convalida da descrizioni di Morpurgo e Donati, Cimoroni, v. Hansemann, Centanni e Bröking, Braunstein, Rondoni, Apolant, Ross H., Vaughan, Szecsi.

In connessione con le modificazioni rilevate, sugli animali sani e innestati, stimolati od immuni, stanno le osservazioni compiute da Magnini e da Ricci sulla evo ed involuzione del timo nelle varie età dell' uomo e sulla struttura della milza nei cancerosi. Le quali, insieme con le nozioni acquisite sulle metamorfosi del midollo osseo legate al ciclo vitale, han messo in evidenza che una delle caratteristiche anatomo-funzionali del periodo di disposizione ai tumori spontanei dell'uomo, o di individui affetti da neoplasma, è la struttura funzionale inattiva, per involuzione od atrofia, degli stessi organi costituenti il sistema emato-

poietico. Di guisa che alle architetture di tipo fetale, da Fichera, Brancati, Goldmann considerate come il substrato anatomico dell'immunità neoplastica degli animali, si possono contrapporre quelle involutive degli organi medesimi dell'uomo adulto o vecchio, mentre altre tessiture di funzioni stimolatrici si mantengono floride, attive e solo più tardi declinano. A questi reperti ed interpretazioni han poi contribuito Perez, Odier, Theilhaber ed altri.

Per meglio chiarire l' importanza ed il significato di tali modificazioni anatomo-funzionali, Brancati e Magnini hanno esaminato gli effetti dell' ablazione e delle iniezioni di poltiglia di milza e di timo. La ectomia di organi fu da me impiegata anni addietro anche per gl' innesti embrionali e subito dopo adottata per i tumori da v. Graf, Rohdenburg, Bullock e Johnston, Grünbaum H. ed A., Almagià, Korentschevski, Apolant, Oser e Pribram. Ora l' asportazione di organi associata allo studio dell' azione delle poltiglie, degli estratti, dei costituenti istogeni in genere, ha fornito il mezzo a meglio ribadire l' interpretazione assegnata alle modificazioni rilevate negli organi ematopoietici, considerati quali sorgenti di attività antioncogene od inibitrici degli sviluppi neoplastici.

Ricordo in proposito la prova arrecata dalla evoluzione dell' innesto in animali splenectomizzati, dalla caduta dell' immunità dopo ablazione della milza, dagli effetti immunizzanti o terapeutici di poltiglie spleniche o timiche.

Ricerche simili nello stesso tempo conduceva e dava alle stampe Braunstein, oggi insieme con le nostre sopradette più ampie, varie e altrimenti intese, confermate da Lewin e Meidner, Oser e Pribram, Apolant, Biach e Weltmann, De Somer, Gildmyn.

In accordo con tali esperimenti e reperti stanno quelli di Almagià: sulla maggiore resistenza all' innesto neoplastico nei topi castrati e sulla correzione di questa minore recettività mediante iniezioni di poltiglie o succo testicolari.

Importanza particolare per l' apprezzamento dei risultati hanno le ricerche mie, di Gussio, di Brancati e di Caravani sullo stato diverso degli organi, messo in rapporto con l' evoluzione dell' innesto, a seconda della preparazione e del materiale iniettato. Si hanno quadri speciali a

tipo iperattivo o regressivo-emorragico in proporzione della quantità adoperata con parallela ripercussione sullo sviluppo del tumore che ne resta inibito od agevolato: fatto ben constatato nelle successive ricerche di Daels e Deleuze, De Somer, Bertrand.

Tutte queste osservazioni, come si vede, sorrette da unico fondamento e connesse dallo stesso intento, dimostrano quanto largo ed intimo sia il legame fra organismo e tumore, e, si compendiano nello studio delle proprietà del siero di animali, sani od innestati, rispetto alle cellule neoplastiche.

Tali ricerche compiute da Gussio fin dal 1910 e pubblicate non appena comparse le note di Freund e Kaminer, e di Neuberg, su prove eseguite con altri procedimenti, hannno trovato perfetto riscontro per tecnica e risultati in quelle posteriori di Hirschfeld. Da esse fin da quell' epoca proviene per via biologica, ossia in vivo, la dimostrazione di poteri oncolitici del siero di ratti normali, poteri che scompaiono o sono inibiti, dissimulati nel siero di ratti innestati con tumore omogeneo: reperto nel quale oggi consentono anche Ishiwara, Zubrzyki, Rosenthal, Winternitz, Mello.

Sul fondamento delle sostanze oncolitiche e dei principi nutritivi, Gussio ha poi eseguito un numero rilevante di esperimenti, per studiare l' innesto tipico ed atipico in condizioni svariatissime, riferibili a modificazioni di quei poteri.

La dimostrazione di tali sostanze nel siero, che le riceve dagli organi, donde scaturiscono per secrezione o per istolisi, e la prova delle varie proprietà inibitrici o eccitatrici dello sviluppo neoplastico, raggiunte con le ricerche ora ricordate, hanno portato un notevole ulteriore contributo alla dottrina del disquilibrio oncogeno; al contenuto della quale per diverse vie già accedono Tuffier, Grünbaum H. ed A., Daels e Deleuze, Chvostek, Cuenot e Mercier, Gouget, Luncz, Theilhaber, Fränkel, Cimoroni, Stoud, Fischel, Almagià, Pende, Citelli, Frankl, Perez, Edelberg, Powell-White, Odier, Korentschevski.

Circa la terapia istogena, l' uso dei tessuti normali e neoplastici ha richiamato l' attenzione di vari sperimentatori, avanti citati: posto da me per i tessuti normali sulle proprietà oncolitiche o inibitrici dello

sviluppo non che sulle stimolatrici della produzione di esse, e, per i tessuti neoplastici riferita all'azione di sostanze oncolitiche oltre che alla medesima eccitazione antioncogena di particolari organi, l'istoterapia ha avuto largo sviluppo.

Riguardo l'azione di organi o tessuti normali, ricordo che Rohdenburg, Bullock, Johnston, Uhlenhuth, Werner, Dold e Bindseil hanno osservato la scomparsa di blastomi in ratti cui somministravano estratti di tiroide o di timo; similmente, Brancati, Braunstein, Lewin e Meidner, Oser e Pribram, Frankl, Biach e Weltmann hanno ottenuto scomparsa di epiteliomi o di sarcomi in ratti e topi sottoposti ad iniezioni di poltiglia splenica normale od iperplasica da stimolazione istogena, ovvero han veduto mancare l'attecchimenro da innesto misto. A questi risultati sperimentali fanno riscontro nella terapia umana guarigioni o miglioramenti registrati mediante l'uso di estratti di ghiandola mammaria: Amtchislawski, Luncz, di estratti tirodei e timici: Diesing, Woods, Jones.

Quanto all'azione degli autolizzati fetali sui tumori dell'uomo, oltre le regressioni di lunga durata notati da me, vi sono le illustrazioni di Egidi F., Betti, Theilhaber, Bertrand, Artom, Fiori A. e Bazzocchi; mentre per i prodotti autolitici neoplastici prove utili sono state compiute, dopo di me, da Vaughan, Pinkuss, v. Graff e Ranzi, Guillot e Daufresne, Rovsing, Stammler, Sellei, Klemperer e Lewin C.

I casi di regressione o scomparsa di tumori maligni dell'uomo in seguito a iniezioni di prodotti autolitici istogeni sono nel campo della istoterapia, non in quello della vaccinazione come erroneamente vien detto da alcuni autori. Tale definizione indica un orientamento non giusto, poichè, a parte il valore preventivo del termine, improprio per una affezione in atto, stanno contro il principio della vaccinazione: l'assenza di ogni intervento parassitario o di virus in genere, l'assenza di ogni specificità di fronte a risultati che si possono anche ottenere con tessuti normali, l'assenza di anticorpi fin'ora dimostrabili, la mancanza di immunità, (poichè l'evoluzione può ricominciare appena sospeso il trattamento anche dopo scomparsa apparente rapida e totale), la caduta della resistenza da ectomia.

Invece, noi abbiamo ora le conoscenze sugli iso ed eterofermenti oncolitici, sulle sostanze inibitrici delle proliferazioni, sugli organi che le elaborano e sull' eccitamento istogeno di questi (eccitamento che si può determinare anche con altri mezzi fisici e chimici). Possediamo, quindi, gli elementi per l'interpretazione chemoistoterapica, diretta e indiretta, bastevoli a darci ragione delle differenze e delle gradazioni di effetto fra i vari tessuti normali o neoplastici e del loro meccanismo comune.

Come si vede questa dottrina, che ripone il fondamento della genesi dei tumori in uno stato disarmonico, in un perturbamento delle correlazioni chemiomorfotiche e cerca la cura nella correzione di questo stato o dei suoi effetti mediante il ripristino dell' oncolisi, è differente per concezione e meccanismo dalla così detta vaccinazione, pur eseguita con gli autolizzati secondo le mie indicazioni 1908–909: ossia con un mio procedimento, applicato con vedute biologiche non esatte, specie intorno all' azione ed al significato terapeutico.

Nel terzo periodo, già iniziato, mi propongo di esaurire, insieme coi miei collaboratori, le ricerche sul modo migliore di preparazione, scelta, uso e mantenimento dei costituenti o derivati cellulari oncoterapici, sulle fasi negative, sull' importanza o necessità della soppressione di fonti di stimoli. Tale studio delineato dal 1910 nel mio libro sui *Tumori*, ha recato i primi risultati con le indagini pubblicate da Brancati e da Caravani. Esso credo sia indispensabile a dare fondamento sicuro alla istoterapia postoperatoria, sistematica, che con decisione per me lusinghiera, ma prematura per rigore scientifico, convinti del vantaggio, hanno inaugurato o propugnano Pinkuss, Bertrand, Odier, Theilhaber, Lewin C., Stammler, Blumenthal ed altri.

Mentre in Italia si continua a lavorare intorno alla genesi e cura dei tumori con l'indirizzo sovra tracciato, come ulteriore stadio delle ricerche iniziate e svolte dal 1907 in avanti, ho creduto utile rispondere all' invito ricevuto e riassumere quanto è stato fatto, per offrirne una conoscenza sintetica.

Ciò mi è sembrato opportuno, anche, perchè molti esperimenti recenti, i quali, sebbene frammentari ed inesplicati, hanno comuin coi

nostri anteriori ispirazione, metodo e reperti, vengono ora alla luce come originali. Eppure indirizzo, ricerche e risultati hanno per noi il giusto titolo della priorità cui aggiungono quello di una ideazione e di un' esecuzione organicamente e metodicamente concatenate.

A) **Dai laboratori del R. Istituto chirurgico di Roma (prof. F. Durante) diretti da G. Fichera, sino al giugno 1913.**

1907–1910.

1. Fichera, *Sugli innesti di tessuti embrionali e fetali.* Policlinico, Sez. Prat, 1908: Archivio ed Atti della Soc. ital. di chir., Congresso 1908.
2. Fichera, *Sull'innesto di tessuti embrionali e fetali durante la gravidanza.* Policlinico, Sez. Prat., 1909; R. Accad. medica di Roma, 1909.
3. Fichera, a) *Sul comportamento di sede negli innesti di tessuti embrionali e fetali*; b) *Sull' immunizzazione da tessuti embrionali e fetali*; c) *Sulla biologia dei tumori spontanei dei ratti.* Policlinico, Sez. Prat., 1909; R. Accademia medica di Roma, 1909.
4. Fichera, *Parallelo fra l' innesto di tessuti embrionali e l' innesto di tessuti neoplastici.* Policlinico, Sez. Prat., 1909; R. Accad. medica di Roma, 1909.
5. Fichera, *Dèveloppement des greffes embryonnaires et fœtales; immunisation qu'elles dèterminent.* Arch. de méd. et d'anat. patholog., 1909.
6. Fichera, *Etiologia del cancro.* Policlinico, Sez. Prat., 1909; Società ital. di chir., Relazione 1909; Atti 1910; Ann. del R. Istituto chir. di Roma, 1910.
7. Fichera, *Primo contributo alla biologia dei tumori.* Policlinico, Sez. Prat., 1910; R. Accad. medica di Roma, 1910; Bull. Assoc. cult. di scienze mediche e naturali di Roma, in Archivio di farmac. e scienze affini, 1910.
8. Fichera, *Secondo contributo alla biologia dei tumori.* Bull. Assoc. cult. di scienze mediche e naturali di Roma, in Archivio di farmac. e scienze affini, 1910.
9. Fichera, *Terzo contributo alla biologia dei tumori.* Bull. Assoc. cult. di scienze mediche e naturali di Roma, in Archivio di farmac. e scienze affini, 1910.
10. Fichera, *L' azione dei prodotti di autolisi fetali omogenei sui tumori maligni dell' uomo.* Policlinico, Sez. Prat., 1910.
11. Fichera, *Sulla biologia dei tessuti embrionali e dei neoplastici.* Gazzetta degli ospedali, 1910.

12. Fichera, *Studi comparativi sulla biologia degli innesti embrionali e neoplastici. L'azione dei prodotti di autolisi omogenea sui tumori maligni.* Seconda conferenza internazionale degli studi sul cancro, Patholog., 1910.

1910-1913.

13. Fichera, *Tumori: Etiologia–Terapia.* Torino, Unione tipogr.–editr., 1911.
14. Fichera, *Gli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Policlinico, Sez. Prat., 1911; Pathol., 1911.
15. Fichera, *Ancora sugli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Policlinico, Sez. Prat., 1911.
16. Fichera, *Chemioterapia istogena dei tumori maligni.* Congresso pel cancro, Dresda, 1911.
17. Fichera, *Sui recenti contributi alla dottrina dei neoplasmi.* Policlinico, Sez. Chir., 1911; Tumori, anno I, 1911.
18. Fichera, *Stato attuale della lotta contro il cancro.* Tumori, anno II, 1912.
19. Fichera, *Controllo e critica in oncologia.* Tumori, anno II, 1913.
20. Fichera, *Rassegna bibilografica.* Tumori, fasc. I, II, III, IV, V, VI, 1911-12.
21. Fichera, *Rassegna bibliografica.* Tumori, fasc. I, II, III, IV, V, VI, 1912-13.
22. Gussio, *Sulla metamorfosi sarcomatosa dei carcinomi sperimentali.* Gazzetta internaz. di med. e chir., 1911.
23. Gussio, *Sul potere oncolitico nei ratti.* Policlinico, Sez. Chir., 1911; Tumori, fascicolo I, 1911.
24. Gussio, *Sviluppo neoplastico tipico e resistenze dell'ospite.* Tumori, fascicoli II, III, 1911.
25. Gussio, *Trasmissione neoplastica atipica e difese dell'ospite.* Tumori, fasc. III, IV, 1911–12.
26. Gussio, *Trasmissione neoplastica e recettività d'etá, di razza e di specie.* Tumori, fasc. II, III, IV, 1912–13.
27. Gussio, *Intorno al comportamento della massa sanguigna nei ratti con sarcoma da innesto.* Tumori, fasc. V, VI, 1912.
28. Brancati, *Sul comportamento dei tumori innestati in varia sede.* Tumori, fasc. II, 1911.
29. Brancati, *Sul comportamento della milza negli animali con tumore.* Tumori, fasc. VI, 1912.
30. Brancati, *Il fegato nei ratti con tumore.* Tumori, fasc. VI, 1912.
31. Brancati, *Sugli innesti di sarcoma in ratti splenectomizzati.* Tumori, fasc. I, 1912.
32. Brancati, *Sul midollo osseo nei ratti con tumore da innesto.* Tumori, fasc. V, 1913.
33. Ricci, *La milza nei cancerosi.* Tumori, fasc. I, 1912.
34. Magnini, *Sulla evoluzione degli innesti neoplastici nei ratti timectomizzati. Sullo stato del timo e la frequenza dei neoplasmi nelle varie età dell'uomo.* Tumori, fasc. III, 1912.

35. Magnini, *Sull'azione patogena del Saccharomyces neoformans S.* Tumori, anno III, fasc. I, 1913.

36. Caravani, *L'azione degli autolizzati fetali e neoplastici, studiata in rapporto alla dose negli animali normali e portatori di tumore maligno.* Tumori. fasc. VI, 1913.

B) **Da altri Istituti italiani.**

37. Cimoroni, *Ricerche sperimentali su un epitelioma del topo.* Tumori, fasc. IV, 1912.

38. Cimoroni, *Sulle modificazioni della milza e del fegato nei topi portatori di epitelioma.* Tumori, fasc. VI, 1912.

39. Almagià, *Ricerche sperimentali sul rapporto tra la funzione delle ghiandole sessuali e lo sviluppo dei tumori.* Boll. R. Accad. medica di Roma, 1912.

40. Almagià, *Considerazioni ed esperienze sui tumori degli animali.* Tumori, fasc. VI, 1913.

41. Centanni e Böking, *Sulle blastine.* Tumori, fasc. VI, 1912.

42. Centanni, *Sulle blastine.* Tumori, fasc. III, 1913.

43. Centanni, *La dieta aviride per lo sviluppo dei tumori sperimentali.* Tumori, fasc. IV, 1913.

44. Uffreduzzi, *Sull'azione dell'autolizzato fetale sui trapianti dei tessuti adulti.* Pathologica, n. 62, 1911.

45. Uffreduzzi, *Innesti di tumore e autolizzato fetale e neoplastico.* Tumori, fasc. IV, 1913.

46. Perez, *Carcinoma della laringe, atrofia della glandola tiroide.* Tumori, fasc. III, 1912.

47. Cuzzi, *Tentativo di autosieroterapia nei tumori maligni inoperabili dell'ovaio.* Tumori, fasc. V, 1912.

48. Betti, *Contributo alla terapia istogena dei tumori maligni.* Tumori, fasc. IV, 1912.

II.

Alcune recenti pubblicazioni straniere mi costringono ad un breve paragone con le nostre.

Lewin C. illustra due casi di cancro recidivo, con metastasi multiple, inoperabili, curati con sostanze istogene, sotto la guida di G. Klemperer.

Nel primo caso si trattava di una donna di 46 anni operata di amputazione della mammella sinistra per cancro, nel 1907, presentatasi il 20 marzo 1911 con riproduzione nella cicatrice, con una massa grande quanto un uovo di gallina nella mammella destra, circondata da altre masse minori ed accompagnata da metastasi ascellari, con accorciamento della gamba sinistra per metastasi, estese anche al bacino, alle vertebre, al braccio.

L'inferma fu assoggettata alla radiumterapia senza vantaggio; accolta nell'ospedale Moabit il 7 giugno 1911, venne sottoposta ad iniezione di autolizzato neoplastico ed a cure interne sussidiarie; in seguito a questo trattamento lo stato generale è rapidamente migliorato, il grosso tumore della mammella destra è diventato piccolo e molle, i nodi di recidiva a sinistra sono completamente scomparsi, sì che la donna oggi si trova in condizioni di discreto benessere.

Il secondo caso riguarda una paziente di 43 anni, operata nell'aprile 1909 di asportazione della mammella sinistra per cancro, nel giugno aveva subìto la stessa demolizione a destra; fu accolta alla Charité nel luglio per carcinosi peritoneale con ascite.

Intraprese le iniezioni del liquido ascitico, ricco di costituenti neoplastici per la disseminazione sierosa del cancro, nel febbraio successivo i diametri dell'addome erano ridotti notevolmente; nell'agosto 1910 l'ascite non si era riprodotta più, con grande miglioramento subiettivo ed obbiettivo, sebbene si palpassero ancora nell'addome voluminose masse dure, e si apprezzassero anche nodi epatici. Nell'ottobre l'ammalata aveva ripreso consuetudini normali, continuava il miglioramento dello stato generale, le masse si erano ridotte, perdurava l'assenza del-

l'ascite. Nel dicembre 1910 la donna in pieno benessere volle lasciare l'ospedale e troncare la cura: morì dopo 15 mesi, durante i quali non continuò il trattamento, già così efficace.

Questi due casi hanno spinto Lewin a tale entusiasmo da fargli dimenticare dati importanti nella parte bibliografica, e, da trarlo a gravi incoerenze nella denominazione e interpretazione del metodo.

Non esito a dire che poche volte studiosi seri e spassionati hanno adoperato il linguaggio di Lewin: « Dieser geradezu verblüffende Erfolg ist zweifellos der Behandlung mit dem Ascites also der Vaccinationstherapie, zu zuschreiben. Als ich die Patientin sah, war ihr Zustand ein derartig, dass ich eine Prognose quoad vitam auf höchstens vier Wochen zu stellen berechtigt war. Die Therapie wurde unternommen, ohne dass ein Erfolg erwartet wurde. Ich wurde sehr zu meiner Freude enttäuscht.

« Demgemäss kann ich die Autovaccinationsbehandlung des Krebses in geeigneten Fällen nur auf das dringlichste empfehlen. Der Erfolg der Autoserotherapie bei dem zuletzt beschriebenen ganz hoffnungslosen Falle hat jede Erwartung übertroffen und wird wohl kaum von irgendeiner andern Therapie erreicht werden. Es ist mir nicht zweifelhaft, dass weitere Beobachtungen gleicher Art nicht ausbleiben werden, wenn die Behandlung mit Ausdauer und Energie fortgesetzt wird ».

Stile da grande occasione, dunque, a base di meraviglia e di calde esortazioni; ciò che indurrebbe a tralasciare il resto, se le contraddizioni anzi cennate potessero esser riferite allo stato di stupore più tosto che a meditato calcolo.

Il merito di questi risultati Lewin vuole dare a Blumenthal attribuendo a questi il metodo degli autolizzati istogeni, non che definendo il procedimento di vaccinazione e di immunità: a costo di trovarsi in perfetta antitesi con quanto egli stesso ha scritto nel 1912, allorchè i suoi controlli limitati sull'animale, pur facendogli constatare i medesimi fatti, non gli toglievano la serenità come quelli oggi rilevati sull'uomo.

LEWIN C. (1912).

Immunisierungs- und Heilversuche mit Autolysaten bei Rattentumoren. Zeitschrift für Krebsforschung, Bd. XI, Ht. 3, 1912.

« Fichera hat ebenfalls Heilversuche mit autolysierten Tumormassen angestellt und ebenso wie bei Verwendung autolysierter embryonaler Zellen nicht nur bei Rattensarkomen, sondern auch in einer grossen Reihe von menschlichen Tumoren sehr beachtenswerte Erfolge erzielt. Er berichtet darüber ausführlich in seinem Werke über Tumoren und beschreibt seine Versuche folgendermassen » (1).

« Auch F. Blumenthal hat Versuche mit autolysiertem Geschwulstmaterial bei Sarkomratten angestellt. Sie gehen in Gegensatz zu den eben erwähnten Experimenten von der Vorstellung der aktiven Immunisierung aus ».

LEWIN C. (1913).

Die Behandlung von Krebskranken mit Vaccination. Die Therapie der Gegenwart, N. 6, Juni 1913.

« Blumental war nun der Meinung, dass diese aktive Immunisierung gewisse Gefahren mit sich bringt, weil eventuell durch die Injektion lebender Zellen eine neue Geschwulst hervorgerufen werden kann. Er ging also dazu über, die Geschwülste vorher zu autolysieren, um diese Möglichkeit vollkommen auszuschliessen, und erzielte auf diese Weise beachtenswerte Heilerfolge bei Rattensarkomen. In der Tat warnen Ranzi und v. Graff vor der Injektion lebender Tumorzellen beim Menschen, da sie danach einmal die Entstehung eines Tumors beobachteten ».

« In gleicher Weise wie Blumenthal empfahl Fichera die Behandlung von Tumoren mit Autolysaten. Er liess das Autolysat mehrere Wochen im Brutschrank stehen und injizierte davon 2-3 ccm. zwei- bis viermal wöchentlich mehrere Monate hindurch. Auf diese

(1) E prima ancora, in vari lavori e note, dal 1908 al 1910.

« Diese Versuche sind eine experimentelle Stütze für die therapeutische Verwendung des Tumors nach der Operation zur Verhütung von Rezidiven und zur Vernichtung von etwa noch zurückgebliebenen metastatischen Tumoren ».

« Es handelt sich bei diesen Versuchen von Rovsings ebensowenig wie in den schon eingangs erwähnten Versuchen von Blumenthal eine Reihe von Krebskranken in gleicher Weise

Weise konnte er in einer Reihe von Fällen bei malignen Tumoren des Menschen Besserungen und sogar vollkommene Heilungen erzielen. Ich habe sowohl die Experimente von Blumenthal wie die von Fichera in ausgedehntem Masse wieder aufgenommen und habe nicht nur nach der Methodik von Blumenthal – er verwendet ein bis drei Tage alte Autolysate – sondern auch nach der von Fichera eine deutliche Heilwirkung von Autolysaten bei der Behandlung grosser Rattensarkome beobachtet ».

« Es scheint somit an der Zeit, von neuem dringlichst die Mahnung an die Kollegen, namentlich an die Chirurgen, zu richten, diese Behandlung mit Autolysaten in geeigneten Fällen anzuwenden, nicht nur nach der Operation zur Verhütung von Rezidiven, sondern auch zu direkt therapeutischen Zwecken bei Fällen, wo jede andere Therapie ja doch an sich ausgeschlossen ist ».

« Auf diese Tierversuche gestützt haben v. Leyden und Blumenthal eine Reihe von Krebskranken in gleicher Weise

menthal und von Leyden um aktive Immunisierung, sondern wahrscheinlich um Wirkungen der Fermente des autolysierten Tumors, so wie das auch Fichera betont ».

« Eine Immunisierung von Ratten durch Injektionen von Autolysaten gegen spätere Impfungen ist mir bisher nicht gelungen ».

behandelt und bemerkenswerte Besserungen erzielen können, wenngleich Heilungen ausblieben. Ich habe mich seinerzeit noch an diesen Behandlungen beteiligt und kann aus eigener Kenntnis bestätigen, wie günstig in manchen Fällen diese Behandlung mit den Methoden aktiver Immunisierung wirkte. Es kam dann aber die Therapie mit Fermenten (Trypsin), die Chemotherapie usw. auf, und wir haben alsdann die so aussichtsvoll begonnene Vaccinationstherapie wieder verlassen, vor allem wohl, weil es uns oft an frischem zur Behandlung verwendbaren Material fehlte.

Non voglio insistere su la prova di obiettività e di coerenza che questi confronti arrecano, nè rievocare altri tentativi non dissimili di autori che han parlato di metodo proprio, perchè preparano gli autolizzati con acqua cloroformica invece che con soluzione fisiologica, ovvero a 56° invece che a 37°: tentativi finiti con riconoscimenti o ritrattazioni.

Difatti, molti ignorano che il metodo degli autolizzati è andato sotto il nome di Blumenthal, che lo espose solo nel dicembre 1910 sul numero 50 della *Medizinische Klinik*, perchè il direttore della rivista si rifiutò di pubblicare la mia rettifica alla nota di Blumenthal, e la mia risposta alla replica di questi, offertami prima in bozze in una versione, e poi, in seguito alla mia risposta, presentatami in iscritto sotto altra forma. Dinnanzi alla mia opposizione a che fosse sostituita la replica primitiva, caduta per le argomentazioni e le prove da me addotte nella risposta, Brandenburg ricusò di pubblicare integralmente ogni parte, e pregò me di considerare che Blumenthal aveva ignorato e non plagiato il metodo da me assai prima proposto.

Così pochi conoscono che Pinkuss A., nel gennaio 1912 ha già dato alle stampe, sulla *Deutsche medizinische Wochenschrift,* n. 2-3, i risultati di tentativi di vaccinazione. Egli iniettava una sola volta l'autolizzato neoplastico ed avendo riscontrato recidiva in uno su tre infermi trattati postoperatoriamente e non avendo osservato regressione in un caso inoperabile, discreditava il metodo, da lui male adoperato, concludendo: « Während also die Versuche mit der aktiven Immunisierungsbehandlung bei Tieren erfolgreich gemacht worden, hat sie beim menschlichen Karzinom sich mir als ergebnislos, selbst in der präventiven Hinsicht zur Verhütung von späteren Rezidiven nach radikalen Operationen, erwiesen ».

Orbene, si tratta sempre dello stesso Pinkuss A., che nell'anno intercorso avendo ottenuto regressione in quattro casi, ne ha parlato alla Conferenza di Bruxelles e scritto su le gazzette, riferendosi ad un metodo di autolisi di tessuti neoplastici, che sarebbe suo perchè la preparazione avverrebbe a 51°, invece che a 37°, senza aggiunta di antisettici.

Torno a Lewin ed alle trasformazioni da lui insinuate, ad un anno di distanza, col passare dei risultati dall'animale all'uomo.

Prima, dunque, egli trova che Fichera ha proposto gli autolizzati embrionali e neoplastici, li ha impiegati sull'animale e sull'uomo, ha descritto il metodo, ha raggiunto risultati rimarchevoli, ha esposto tutto minuziosamente. Di conseguenza nella cronologia e nei propri esperimenti di controllo si riferisce sempre a Fichera e successivamente a Blumenthal.

Poi, a breve distanza, Lewin stesso scopre che Blumenthal nelle cure con tessuti neoplastici per evitare l'innesto, ha avuto l'idea di ricorrere all'autolisi, ciò che, bontà sua, aggiunge anche Fichera raccomandò. Continua, egli, così nella cronologia ed a proposito dei suoi controlli anteponendo Blumenthal a Fichera.

Inoltre, fino a tanto che le sue prove erano limitate al ratto od al topo, 1912, pur ricordando i risultati sull'uomo, clinici e anatomici, descritti da me nel 1909-10, egli, concedeva proporre il metodo dopo le operazioni a prevenire le recidive. Oggi, avendo seguìto i due casi in

esame è colto dalla più viva meraviglia, dà consigli di terapia estesa, sicura a recidiva in atto, e per creare un fondamento alla spiegazione fa un salto in dietro di undici anni per incontrarsi con le vedute di von Leyden e Blumenthal espresse in una nota preliminare del 1902. Non curandosi così di riflettere che proprio egli aveva tolto ogni valore alla concezione ed alla interpretazione dei due suoi connazionali, con la esecuzione e col commento delle ricerche sperimentali dell'anno precedente.

Narra Lewin C., non giudico con quanto prestigio per gli autori che vuol esaltare, che von Leyden e Blumenthal mentre ottenevano buoni risultati nelle iniziate prove di immunizzazione attiva, alle quali egli assisteva (Behandlung mit den Methoden aktiver Immunisierung) furono distolti dallo studio intrapreso per le sopraggiunte proposte di terapia con tripsina o sostanze chimiche svariate. Ciò che prova fino all'evidenza quanto poco ferma fosse la loro persuasione ed incerto l'orientamento.

Dopo circa undici anni, venute da tempo le mie comunicazioni e pubblicazioni sulla terapia coi tessuti in relazione alla genesi dei tumori, avute le conferme sull'animale da Daels e Deleuze, Blumenthal F., Cimoroni, Caravani, Erhardt e dallo stesso Lewin; eseguite o ripetute le prove sull'uomo da Bertrand, Rovsing, Coca, Sellei, Guillot e Daufresne, Odier, Stammler, Ranzi e Graff, Stammler, Pinkuss A., ossia nel 1913, Lewin si accorge che i suoi risultati sull'uomo devono riferirsi a Blumenthal e von Leyden.

Sopprime così egli ciò che questi Autori avevano scritto sulla ispirazione ed essenza del metodo: essi, guidati dall'idea di von Leyden intorno all'origine parassitaria dei tumori, intendevano con materiale virulento (tessuto neoplastico fresco) praticare la vaccinazione o vaccinoterapia dei tumori (determinazione di stato immune).

E dimentica ancora, egli, che solo pochi mesi avanti in seguito all'uso preventivo degli autolizzati negli animali aveva dovuto concludere che non si determina alcuna immunità: « Mediante iniezioni preventive di autolizzati non mi è finora riuscito rendere i ratti immuni all'innesto successivo ». Come pure scorda che per i risultati di guarigione nei ratti in casi di iniezione a tumore sviluppato, egli aveva

rigettato l'ipotesi dell'intervento di un'immunità attiva per accogliere l'interpretazione di effetti da fermenti istogeni: « Nelle ricerche di Rovsing si tratta tanto poco di immunizzazione attiva quanto in quelle di Blumenthal e von Leyden; verosimilmente si tratta di azione da fermenti del tumore autolizzato, come ritiene Fichera ».

Ancora, non si accorge Lewin, nella difficoltà del tentativo, che la sua medesima nota dà le prove che non si crea immunità: la seconda malata apparentemente guarita, morì dopo che fu sospeso il trattamento, ciò che depone contro l'immunità attiva validamente stabilitasi; e la prima inferma migliorò miracolosamente non con l'autovaccino, raccomandato da Blumenthal ma con un autolizzato di cancro di altro soggetto, ciò che sta contro la specificità di tessuto autovaccinante, come Lewin vorrebbe sostenere.

E basta per ristabilire il vero; chè quanto all'esatto intendimento del metodo e del suo fondamento biologico il Lettore potrà giovarsi di questo Archivio, e delle ricerche in genere, compiute e pubblicate in Italia negli ultimi sei anni, intorno allo squilibrio oncogeno ed alla istoterapia dei tumori.

C) **Note bibliografiche straniere.**

BLUMENTHAL F., *Ueber Heilungsversuche bei einem Rattensarkome.* Medizin. Klinik, N. 50, 1910.

FICHERA, *Gli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Policlin., Sez. prat., 1911; Pathol., 1911.

FICHERA, *Ancora sugli autolizzati di tessuti nella terapia dei tumori.* Policlin., Sez. prat., 1911.

BLUMENTHAL F., *Ueber die Rückbildung bösartiger Geschwülste durch die Behandlung mit dem eigenen Tumorextrakt (Autovaccine).* Zeitsch. für Krebsforschung, Bd. XI, Heft 3, 1912.

LEWIN C., *Immunisierungs- und Heilversuche mit Autolysaten bei Rattentumoren.* Zeitsch. für Krebsforschung, Bd. XI, Heft 3, 1912.

LEWIN C.. *Die Behandlung von Krebskranken mit Vaccination.* Die Therapie der Gegenwart, N. 6, 1913.

PINKUSS A., *Weitere Erfahrungen über serologische Diagnostik, Verlauf und Behandlung des Karzinoms.* Deut. mediz. Wochensch., N. 2-3, 1912.

PINKUSS A., *Resoconto sul III Congresso internaz. per lo studio del cancro*, in Berliner Tageblatt, Journal, Secolo, 12-18 Agosto 1913.
